Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Professor Dr. G. A. Martini

Das Verhalten der Galaktose - Elimination bei Patienten mit Lebererkrankungen und Herzinsuffizienz.

Ein Vergleich mit Gerinnungsfaktoren und anderen Laborbefunden.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Rainer Ewald
aus Marburg/Lahn

Marburg 1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0051

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Professor Dr. G. A. Martini

Das Verhalten der Galaktose - Elimination bei Patienten mit Lebererkrankungen und Herzinsuffizienz. Ein Vergleich mit Gerinnungsfaktoren und anderen Laborbefunden.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rainer Ewald
aus Marburg /Lahn

Marburg 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenómmen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 9.7.1979.....

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. F..Neurath.....
Referent: Prof..Dr..J..Ch..Bode..
Correferent: Prof..Dr..Bernhardt.

Inhaltsverzeichnis

Seite	
1	Einleitung und Fragestellung
11	Patienten und Methodik
16	Ergebnisse
22 - 23	Tabellen 1 - 3
24 - 33	Abbildungen 1 - 14
33	Diskussion
50	Zusammenfassung
53	Literaturverzeichnis

I Einleitung und Fragestellung

Die Galaktosebelastung diente schon seit Beginn des 20. Jahrhunderts als Leberfunktionsprobe. So hatte 1906 Bauer (1) 40 g Galaktose in 400 ml Tee verabreicht und polarimetrisch die im Harn innerhalb von 6 Stunden ausgeschiedene Galaktosemenge ermittelt. Seitdem bemühten sich zahlreiche Autoren um empfindlichere und aussagekräftigere Methoden.

1922 versuchten erstmals Kahler und Machold und 1925 Kaehler die Blutgalaktose nach oraler Galaktosebelastung zur Diagnostik heranzuziehen. Sie war als Leberfunktionstest bald weit verbreitet, besonders, da sie nicht schädigend auf die Leber einwirkte. Ein nur verzögert abfallender Galaktosespiegel im Blut läßt auf eine verminderte Stoffwechselaktivität der Leber und damit auf Leberparenchymerkrankungen schließen. Es wurde damals die orale Galaktosebelastung in verschiedenen Modifikationen, wie auch heute noch, durchgeführt und die Ausscheidung im Urin bestimmt.

Intestinale Absorbtionsstörungen können jedoch den Aussagewert des oralen Galaktosetoleranztestes einschränken (Bernhard 3). Sie waren dadurch zu ungenau und verlangten zudem einen zu großen Aufwand.

Deshalb führte schon 1937 Pollack (26) eine intravenöse Galaktosebelastung bei gesunden und ikterischen Patienten durch. Er fand, daß sowohl beim Parenchym- als auch beim Verschlußikterus die Elimination reduzierender Substanzen aus dem Blut verzögert ist.

In den letzten Jahren wurde vor allem in Skandinavien der Wert des intravenösen Galaktosetoleranztestes eingehend untersucht (Tygstrup 35, Keiding 16).

Hier spielte nun der Verlauf der Galaktose- Blut-Zeitkurve eine besondere Rolle. Diese wurde schon von Fishberg 193o, Dominguez und Pomerene (1944) als eine abnehmende Exponentialfunktion beschrieben, was bedeutete, daß die Menge der aus dem Blut eliminierten Galaktose von der Konzentration abhängig ist.

Tygstrup und Winkler (32) fanden 1954 heraus, daß nach einer einzigen intravenösen Infusion die Blut- Galaktosekurve in einem bestimmten Intervall immer eine Gerade ergibt. Hierbei ist die Höhe der Galaktosekonzentration im Blut im betreffenden Intervall ohne Einfluß auf die aus dem Blut eliminierte Galaktosemenge. Tygstrup zufolge soll nach intravenöser Galaktosebelastung die Galaktose- Eliminationskurve im Zeitraum 2o min nach Infusionsende bis zum Zeitpunkt, an dem der Galaktoseblutspiegel unter 4o mg/1oo ml absinkt, linear verlaufen. Dieser Ansicht steht die Angabe von Tengström (3o) gegenüber, der den gesamten Konzentrationsverlauf nach intravenöser Galaktosebelastung als Exponentialfunktion beschreibt, die im halblogarithmischen Raster eine Gerade ergibt.

Nach Tygstrup ist jedoch zu schließen, daß die Galaktose-Eliminationskurve des Blutes nur in einem bestimmten Abschnitt derselben zur Eliminationsanalyse herangezogen werden kann und diese darum als sicherstes Maß für die Galaktose- Eliminationskapazität der Leber dienen sollte.

Außerdem untersuchte Tygstrup (35) 1963 folgendes Problem: Sollte man die Galaktosebelastung durch eine einzige Injektion oder mit Hilfe einer Dauerinfusion bestimmen?. Es wurde zunächst die Galaktose- Eliminationskapazität nach einer einzigen intravenösen Infusion aus der Ausscheidungskurve im Blut bestimmt. Dabei zeigte sich eine Reproduzierbarkeit von 90%, während im Vergleich dazu bei einer Dauerinfusion diese etwas kleiner war. Dieser Unterschied ist nach Tygstrup auf eine ungleichmäßige Verteilung der Galaktose im intra- und extravaskulären Raum zurückzuführen.

Experimente mit kontinuierlichen Infusionen bei verschiedenen Mengen zeigten an, daß im Durchschnitt die Kurve der Höchstkonzentrationen im Körper im Vergleich zur arteriellen Konzentrationskurve um 7 min verzögert war. So konnte der Unterschied zwischen Einzel- und Dauerinfusion ausgeglichen werden, wenn man die Ergebnisse der Einzelinfusionsexperimente in Bezug auf diese Verzögerung korrigierte. Außerdem stellte Tygstrup bei Einzelinfusionen die Forderung auf, zur Galaktose-Eliminationskapazitätsbestimmung nur Plasmakonzentrationen von mehr als 500 mg/l heranzuziehen (33), da bei geringeren Konzentrationen die Umsatz- Kapazität der Leber nicht mehr voll ausgenutzt ist. Es liegt also eine ungesättigte Elimination vor.

Die Galaktoseausscheidung über die Nieren ist mit 5% - 7% der verabreichten Dosis zu gering, um alleine für den exponentiellen Verlauf der Galaktose- Elimination verantwortlich zu sein.

Da in den eigenen Versuchen zur Berechnung der Galaktosehalbwertszeit und des K_2 - Galaktosewertes häufig Blutgalaktosekonzentrationen von unter 40 mg/100 ml herangezogen wurden, stellte sich hier in der Auswertung immer eine Exponentialfunktion dar, welche im halblogarithmischen Raster eine Gerade ergab, aus deren Verlauf die o. a. kinetischen Größen bestimmt worden sind.

1) Zur Diagnostik von Lebererkrankungen

a) Meßgrößen für Leberzellschädigungen

Eine Leberzellzerstörung, Membranläsion oder Cholestase, die sich in einer Änderung der Partialfunktion äußert, läßt sich durch Bestimmung verschiedener Meßgrößen im Blut nachweisen, da eine Zellschädigung zum Austritt entsprechender im zytoplasmatischem Raum lokalisierter Enzyme in das Serum führen kann. So geht eine entzündlich- nekrotische Veränderung der Leber mit einer Erhöhung der Serum- Glutamat- Pyruvat- Transaminase (SGPT) und der Serum- Glutamat- Oxalazetat-Transaminase (SGOT) einher.

b) Ausscheidungsfunktion der Leber

Bilirubin wird aus dem Blut von der Leberzelle aufgenommen, konjugiert und in die Gallengänge exkretiert. Ist vermehrt prähepatisches (indirektes) Bilirubin im Blut vorhanden, liegt eine Ausscheidungsstörung durch Leberzellschaden in die Ductuli vor, ebenso dann, wenn Urobilinogen im Urin vermehrt nachweisbar ist, da es nicht über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert werden kann.

Dieser Parenchymschaden manifestiert sich klinisch durch das Symptom des Ikterus (Gelbfärbung der Haut, Schleimhäute und Skleren).

Eine andere Exkretionsfunktion wird schon seit längerer Zeit als Meßgröße für einen Leberparenchymschaden angewandt. Durch Bestimmung der Ausscheidungsgeschwindigkeit des Farbstoffes Bromsulfalein (Bernhard 3) bekommt man ein sehr gutes Maß für die Funktionstüchtigkeit des Leberparenchyms. Bei Injektion von 5 mg pro kg Körpergewicht werden normalerweise nach 6o min noch o,1 - o,2 mg% im Serum gemessen. Darüber liegende Werte deuten eine Funktionseinschränkung an.

Die üblicherweise angewandte Bromsulfalein (BSP-) Retention ist nur ein angenähertes Verfahren. Es handelt sich hier um die Bestimmung eines Blutspiegels nach intravenöser Infusion, wobei die Einstellung eines Verteilungsgleichgewichts sehr stark abhängig ist von der Geschwindigkeit der Injektion, Diffusion und Elimination des verwendeten Stoffes sowie von der Größe seines Verteilungsvolumens. (Dost 7) Entsprechend besteht keine lineare Beziehung zur exkretorischen Leistungsfähigkeit der Leber (Egger und Bircher 9).

c) Substratumsatz der Leber

Da die Leber eine wesentliche Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel spielt, treten auch hier im Falle eines Zellschadens Störungen auf. So ist zum Beispiel die Umwandlung der Zucker ineinander gestört, auch deren

Umbau in Glykogen, oder die Reduktion der Carbonylgruppe der Zucker und die anschließende Dehydrierung. Als Meßgröße dient hier die Abbaugeschwindigkeit eines zugeführten Zuckers.

d) Die Syntheseleistung der Leber

Der Eiweißstoffwechsel kann ebenfalls erheblich gestört sein; während akuter entzündlicher Prozesse ist das Alpha- 1 und Alpha- 2- Globulin vermehrt, bei chronischer Entzündung bzw. Leberzirrhose findet man eine zunehmende Vermehrung der Gamma- Globulinfraktion mit Verminderung der Albuminfraktion. Mit Hilfe der Elektrophorese läßt sich das Eiweißspektrum bestimmen.

Da auch einige Gerinnungsfaktoren in der Leber gebildet werden, findet man eine Abnahme des Fibrinogens, des Prothrombins und der Faktoren V, VII und X.

e) Die Speicherfunktion der Leber

Im Kohlenhydratstoffwechsel ist die Leber Synthese- und Speicherorgan. Durch Hormone, die zumeist an der Leber angreifen, wird dort bei Kohlenhydratüberschuß Glykogen aufgebaut und damit in den Leber- und anderen Körperzellen ein Speicher angelegt, aus dem bei akutem Glukosemangel wieder Glukose ins Blut abgegeben wird.

Außerdem wird in der Leber Glukose synthetisiert (Glukoneogenese), einmal aus Lactat, zum anderen aus den

Abbauprodukten der Proteine, d. h. aus dem C- Gerüst der glukoplastischen Aminosäuren.

Für das Eisen existieren besondere Speicherformen, die vor allem in der Leber zu finden sind. Einmal das Ferretin, es ist ein Protein das bis zu 23% Eisen aufnehmen kann, dann das Hämosiderin. Es enthält sogar bis zu 35% Eisen.

2) Galaktose- Elimination

In der Leberdiagnostik geben Analysen der Blutzusammensetzung nur indirekte Hinweise auf Organerkrankungen, da die Konzentration verschiedener Substanzen gleichzeitig durch hepatische und extrahepatische Faktoren beeinflußt wird. Bei der klinischen Interpretation von Serum- und Plasmakonzentrationen sind daher immer auch die extrahepatischen Faktoren zu berücksichtigen.

So kann zum Beispiel das Serumbilirubin wegen vermehrter Bilirubinbildung (Hämolyse) oder wegen einer gestörten Leberfunktion erhöht sein.

Ebenso schwierig ist die Situation bei Substanzen, die in der Leber gebildet und an das Blut abgegeben werden. An Patienten mit Leberzirrhose wurde gezeigt, daß eine Beziehung zwischen der Albuminsyntheserate der Leber und dem Serumalbuminspiegel besteht (Rothschild et al.27). Es ist jedoch nicht möglich, von einem tiefen Serumalbuminspiegel auf eine schlechte Syntheseleistung der Leber zu schließen, da wahrscheinlich der Abbau und Verlust von Albumin aus der Blutbahn von Patient zu Patient

stärker schwanken, als die Syntheserate (Rothschild et al. 27, Egger und Bircher 9).

Ähnliche Überlegungen gelten auch für die Gerinnungsfaktoren und im besonderen Maße für Enzyme.

Alle diese Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Plasmakonzentrationen führten immer wieder zu Anstrengungen, nur einzelne Partialfunktionen der Leber zu messen. Als verhältnismäßig einfache Tests wurden die Bestimmung der Galaktose- Eliminationsrate und der Bromsulfaleinretention vorgeschlagen (Egger und Bircher 9).
Die Galaktose- Eliminationskapazität soll die maximale metabolische Leistungsfähigkeit der Leber widerspiegeln, während mit dem Farbstoff Bromsulfalein die exkretorische Leistungsfähigkeit untersucht wird.

Bedeutung der Ausscheidung von Galaktose durch die Niere:
Nach Tygstrup (34) kann die Galaktose- Elimination aus dem Blut als Maß für die Leberfunktion gelten, wenn eine Korrektur für den Verlust der Galaktose durch die Nierenausscheidung gemacht wird.
Er kam zu dem Ergebnis, daß bei Galaktose- Plasmakonzentrationen von unter 500 mg/l die renale Exkretion von Galaktose unbedeutend ist; jedoch bei höheren Konzentrationen wächst das Verhältnis zwischen urinärer Exkretion und Leberelimination an, wobei das erstere mit der Konzentration ansteigt und das zweite konstant bleibt. So kann die Galaktose- Elimination bei höheren Konzentrationen nur bestimmt werden, wenn die renale Verlustkomponente mit einbezogen wird.

Da Galaktose, wie schon erwähnt, vorwiegend in der Leber eliminiert wird, bestimmt die metabolische Leistung der Leber hauptsächlich die Galaktose- Eliminationsrate. Tengström (3o) stellte die Werte der Galaktosehalbwertszeit im halblogarithmischen Raster dar. Die Punkte lagen auf einer Geraden, die T 1/2 betrug bei Normalpersonen 12 $\pm$ 2,6 min.

Der Galaktosetoleranztest gewann neues Interesse, als sich herausstellte, daß beim Bromsulfalein Retentionstest ernste Komplikationen auftraten; dies ist einer der Gründe, warum man andere Methoden der Leberfunktionsproben forderte. Zum anderen ist der Galaktose- Toleranztest bekannt als harmlos und gut verträglich für alle Patienten, mit Ausnahme der sehr seltenen Fälle von hereditärer Galaktosämie. Der Test ist für die Patienten ohne jegliche physische Belastung und einfach in der technischen Durchführung.

In dieser Arbeit wurde der T 1/2 - Wert für Galaktose für das Testergebnis ausgewertet.

Tengström (31) fand heraus, daß der Galaktosetest helfen kann, Patienten mit schwerer Hepatitis zu diagnostizieren. Normale Ergebnisse der Galaktose- Elimination im Falle der biliären Obstruktion zeigen, daß der Anstieg von Bilirubin im Serum den Metabolismus der Galaktose nicht stört.

Die Problemstellung dieser Arbeit ergab sich aus folgenden Fragen:

1. Gibt die Bestimmung der Galaktose- Elimination bei Patienten mit Lebererkrankungen im Vergleich zu anderen gebräuchlichen klinisch- chemischen Meßwerten für die Leberdiagnostik (Bilirubin, Gerinnungsfaktoren, "Leberenzyme", Eiweiß und Elektrophorese) zusätzliche Information? (oder ergeben sich gleichsinnige Veränderungen wie bei anderen "Leberfunktionsproben"?).

2. Ist die Bestimmung der Galaktose- Elimination insbesondere bei ausgeprägter (akuter) Leberinsuffizienz als prognostischer Index besser geeignet als z. B. Gerinnungsfaktoren?.

3. Wie stark wird die Galaktose- Elimination durch Störungen der Leberdurchblutung zum Beispiel bei einer Rechtsherzinsuffizienz beeinflußt?.

II Patienten und Methodik

1) Untersuchte Patienten

Der Galaktose- Eliminationstest wurde an 87 Patienten durchgeführt. Auf Grund klinischer, histologischer und laborchemischer Untersuchungen konnten 5 Gruppen unterschieden werden.

a) Gruppe I Kontrollpersonen n= 20
Hier handelte es sich um Patienten mit einer für diese Untersuchungen unbedeutenden Anamnese. Vier Patienten wurden auf Grund einer nicht mit Sicherheit auszuschließenden Lebererkrankung eliminiert.
Bei den übrigen Patienten konnten Krankheiten des Gastrointestinaltraktes ausgeschlossen werden auf Grund der klinischen und laborchemischen Befunde. Durch Aufnahme einer kurzen Anamnese wurde bei den gesunden Probanden gesichert, daß ein Leberzellschaden weder gegenwärtig bestand, noch vorgelegen hatte.

b) Gruppe II Patienten mit Leberzirrhose n= 34
Bei drei Männern und einer Frau wurde der Galaktose- Eliminationstest wiederholt. Sechs Patienten wurden nicht berücksichtigt, sodaß 32 Ergebnisse ausgewertet werden konnten. Die klinischen Diagnosen dieser Patienten wurden in 23 Fällen durch histologische- und laparoskopische Untersuchungen gestützt, in drei Fällen lag ausschließlich der histologische Befund und in zwei Fällen nur der laparoskopische Befund vor. Unter den 32 Patienten entwickelte sich die Leberzirrhose bei 15 Männern und 6 Frauen auf dem Boden einer chronisch- aggressiven He-

patitis, wobei in drei Fällen das Hepatitis- B- Antigen nachgewiesen war. Bei 6 Männern und einer Frau war Alkoholabusus die durch histologisch- laparoskopische Befunde gesicherte Ursache der Leberzirrhose. In zwei Fällen lag ein Leber- Karzinom vor. Der Altersdurchschnitt der Leberzirrhotiker betrug 48,6 Jahre.

c) Gruppe III Patienten mit Herzinsuffizienz n= 11
Hier handelte es sich um 8 männliche und 3 weibliche Patienten der Klinik mit gesicherter Rechtsherzinsuffizienz.
Die Ursachen waren im einzelnen folgende Diagnosen:
1 Cardiomyopathie, 1 Vorhofseptumdefekt, 2 Fälle von kombiniertem Mitralvitium mit Tricuspidalinsuffizienz, 3 Fälle von Cor pulmonale mit Lungenemphysem, 1 Postendocarditische Mitralinsuffizienz mit Globalinsuffizienz, 1 Globalinsuffizienz des Herzens bei Cardiosklerose mit flüchtiger cerebraler Ischämie, 1 Herzinsuffizienz bei Cardiosklerose und absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und 1 Rechtsherzinsuffizienz bei Cardiosklerose und Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern.

d) Gruppe IV Patienten mit akuter Virus- Hepatitis n= 12
Es wurden 6 Frauen und 6 Männer mit Virus- Hepatitis untersucht, wobei 9 Australia- Antigen positive Hepatitiden vorlagen. In einem Falle bestand der Verdacht auf eine Halothan- Hepatitis, in zwei weiteren Fällen lag eine Australia- Antigen negative Hepatitis vor.
Das Durchschnittsalter betrug 30 Jahre (13 - 53).

e) Gruppe V Patienten mit chronisch- aggressiver Hepatitis n= 5
Diese Gruppe wurde bei der Auswertung nicht berücksich-

tigt, die Untersuchungen stützten sich im stärkeren Maße auf die Patienten mit Leberzirrhose.

Bei allen Patienten wurden nach Möglichkeit 15 klinisch-chemische Untersuchungen durchgeführt, wobei die Werte für GOT, GPT, Gamma- GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt und direkt, Cholesterin, Bromthalein, Quick, Eiweiß, Albumin, Gamma- Globulin und Thrombocyten als Routineuntersuchung mit hinreichender Genauigkeit im Hauptlabor der Medizinischen Klinik bestimmt wurden, während die Meßgrößen für Faktor X und Galaktose-Elimination vom Autor selbst analysiert wurden.

2) Blutentnahme und Untersuchungsansatz

Die Blutentnahme erfolgte mit einer 0,1 ml Blutzuckerpipette aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen in 10- Minuten- Intervallen, die erste 10 Minuten, die letzte 60 Minuten nach Infusionsende. Die entnommene Blutprobe wurde sofort in 0,5 ml 0,33 n Perchlorsäure enteiweißt, abzentrifugiert und der Überstand zur Analyse verwendet. Die Denaturierung des Blutes in Perchlorsäure war etwas umständlich, da hier immer schon vorbereitete Mengen an das Krankenbett gebracht werden mußten. Eine Vereinfachung und Erleichterung des Tests zum Beispiel durch Gewinnung von Citratblutproben und spätere Enteiweißung bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Die Galaktosekonzentration im Blut wurde mit einem handelsüblichen Testansatz der Fa. Boehringer Mannheim in gering veränderter Form mit dem Eppendorf Photometer enzymatisch bestimmt. Hierbei wird die Galaktose unter

dem Einfluß von Galaktose- Dehydrogenase in Gegenwart von NAD im alkalischen Milieu zu Galaktono- Lakton und NADH umgesetzt. Das gebildete NADH kann im ultravioletten Licht (366 nm) gemessen werden. Die Analyse ist fogendermaßen zusammengesetzt: In eine 1 ml Glasküvette, Schichtdicke 1 cm, werden nacheinander 100 λ des Überstandes der enteiweißten Blutprobe, 20 λ NAD 25 mM und 870 λ PO_4 Puffer 0,05 pH 7,0 pipettiert und bei einer Filterung von 334 nm ca. 2 min die Extinktion gemessen, um nach Mischung der Lösung eine Extinktionsänderung auszuschließen.

Der Start der enzymatischen Reaktion erfolgte mit Galaktose- Dehydrogenase im Überschuß (10 λ) und die Zunahme der Extinktion wurde bis zum Ablauf der Reaktion gemessen und graphisch dargestellt mit einem Papiervorschub von 1 cm/min.

Als Probe kamen frische und tiefgefroren gelagerte Überstände zur Anwendung. In Vorversuchen zeigten über kürzere und längere Zeiträume (12, 24, 48 Stunden, 8 und 14 Tage) tiefgefrorene Blutproben nur einen unbedeutenden Abfall der Galaktosekonzentration in der Probe.

3) Methoden:

Zu Beginn der Untersuchung am Patienten wurde eine ausreichende Menge venösen Blutes abgenommen zur Bestimmung der üblichen klinischen Werte bei Lebererkrankungen (GOT, GPT, Gamma- GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin nach Jendrassik und Grof (14), Elektrophorese, Quick- Wert mit käuflichen Testreagenzien der Fa. Molter Behring im Schnitger Koagulometer, Faktor X. Der Faktor X Nachweis wurde mit "Reagenzien zur Bestimmung des Gerinnungsfaktors X" der Behringwerke AG durchgeführt. Hierzu wird ein Faktor X freies Mangelplasma zusammen mit Schlangengiftthromboplastin und Patientenplasma- Verdünnung exakt 30 sec. bei 37° C inkubiert. Nach Zugabe von vorgewärmter Calziumchlorid- Lösung (37° C) bestimmt man in üblicher Weise (Häkchen) die Gerinnungszeit).

Danach erfolgte die intravenöse Infusion mit 80 ml einer 25% Galaktoselösung in einer konstanten Geschwindigkeit von ca. 15 ml pro Minute. In 10 min- Abständen wurden Blutproben aus der Fingerbeere entnommen, die erste 10 Minuten nach Beendigung der Infusion. Die Blutentnahme geschah mit einer 0,1 ml Pipette und die Probe wurde sofort in 0,5 ml 0,33 n Perchlorsäure enteiweißt, abzentrifugiert und der klare Überstand zur Analyse verwendet.

4) Statistische Auswertung

Bestimmung der Halbwertszeit und Eliminationskonstante.

Die Bestimmung der Halbwertszeit, die Zeit, in der die Blut- Galaktosekonzentration um die Hälfte abgesunken ist, wurde graphisch bestimmt. Dazu wurden die ermittel-

ten Konzentrationswerte in mM/l gegen die Zeit auf semilogarithmischem Papier aufgetragen, entsprechend Befunden anderer Autoren (Tygstrup 32).

Die Errechnung der Galaktose- Eliminationskonstanten (K_2- Wert, Einheit % x min^{-1}) hielt sich an das Verfahren von Dost (7) nach der Formel

$$K_2Gal = \frac{In\ 2}{T\ 1/2} \times 100$$

T 1/2 entspricht der Halbwertszeit, die nach der vorher beschriebenen Methode in die Formel mit einbezogen wurde.

Es wurden für einige Meßwerte (Quick, Faktor X, Bilirubin, Eiweiß, Albumin und Gamma- Globulin) eine Korrelationsbestimmung gegen die Galaktosehalbwertszeit numerisch und logarithmisch mit dem Olivetti- Computer "Programma" durchgeführt.

Auf gleiche Weise wurden die statistischen Berechnungen der Regressionsgeraden durchgeführt unter Zuhilfenahme der "Wissenschaftlichen Tabellen Geigy" (6).

III Ergebnisse

1) Die Galaktose- Elimination bei verschiedenen Krankheitsgruppen.

a) Normalwerte einschließlich der Patientengruppe "Verschiedene" ohne Hinweis auf Lebererkrankungen. Hier wurde ein mittlerer Wert der Halbwertszeit von 12,5 Minuten $\pm$ Standartabweichung errechnet. Die Eliminationskonstante K_2 betrug im Mittel 6,09% x min^{-1}.

b) Patienten mit akuter Hepatitis
In dieser Gruppe zeigte sich eine leicht verringerte Elimination der Galaktose aus dem Blut, der Mittelwert von K_2 lag bei 4,12% x min^{-1}; (T 1/2 = 18,3 min).

c) Patienten mit chronischer Hepatitis und Leberzirrhose
Bei diesen Patienten war die Verminderung der Elimination am stärksten zu beobachten. Der K_2- Wert lag bei 2,6% x min^{-1} im Mittel und die Patienten mit dem ausgeprägtesten Ausfall der Leberfunktion (Koma- und in kurzer Zeit eingetretener Exitus) zeigten den auffallend stärksten Ausfall der Galaktose- Elimination, im Einzelfall bis zu 1,2% x min^{-1}.

d) Patienten mit Herzinsuffizienz
Hier zeigten sich annähernd die gleichen Ergebnisse wie bei Patienten mit akuter Hepatitis. Der Mittelwert von K_2 lag bei 3,75% x min^{-1} (siehe Tabelle 3 und Abbildung Nr. 1).

2) Die Galaktose- Elimination im Zusammenhang mit anderen Laboruntersuchungen.

Es wurde für einige Meßwerte (Quick, Faktor X, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin und Gamma- Globulin) eine Korrelationsbestimmung gegen die Galaktosehalbwertszeit mit dem Olivetti Computer durchgeführt, die Ergebnisse auch graphisch dargestellt, um im Nachfolgenden erläutert zu werden. Es wurden von den o.a. Gruppen nur die der Patienten mit Leberzirrhose, akuter Hepatitis und Herzinsuffizienz als maßgebend für die vorliegende Arbeit herausgestellt und nur dort die Korrelation

und Regressionsgerade errechnet und graphisch dargestellt und zum Vergleich herangezogen.

Bilirubin:

a) Patienten mit akuter Hepatitis
Das Gesamtbilirubin (Normalbereich 0,6 - 1,2 mg%) lag in 8 Fällen bei 8 mg% und höher (bis 24 mg%), in 4 Fällen zwischen 3 und 6 mg%, nur in einem Fall im Normalbereich.

b) Patienten mit Leberzirrhose
Das Gesamtbilirubin lag in 27 Fällen (75%) über 1,4 mg%.

c) Patienten mit Herzinsuffizienz
Der Mittelwert für das Gesamtbilirubin lag bei 2,74%, wobei nur drei Werte über der Norm lagen, mit einer Bilirubinkonzentration von 15,1 mg%. Ein Patient hatte gleichzeitig einen Verschlußikterus (siehe Abbildung 7).

Korrelationsbestimmung:
Eine gute Korrelation der Bilirubinwerte mit der Galaktose- Elimination zeigte sich bei Patienten mit akuter Hepatitis und Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit Leberzirrhose ergab sich nur eine schwache Korrelation (r= 0,3 - 0,45); wurde T 1/2 logarithmiert, korrelierte Bilirubin schlecht mit der Galaktose- Elimination (s. Tab. 1 + 2). Siehe Abb. Nr. 2, 3, 6, 7.

Gerinnungsfaktoren:

a) Patienten mit akuter Hepatitis

Die Werte für Faktor X waren bis auf drei Fälle immer um 50% niedriger als der Quickwert.
Der Quickwert war in neun Fällen über 80%, in einem unter 47%, wobei hier bei demselben Patienten der Faktor X- Wert nur 20% betrug. (Siehe Abb. 2 und 3).

b) Patienten mit Leberzirrhose

Der Quickwert lag nur in vier Fällen zwischen 90 und 100%, in neun Fällen unter 50%, in 23 Fällen zwischen 50 und 90%. (Siehe Abb. 4 und 5).
Es zeigte sich also in 88% der Fälle ein Abfall des Gerinnungsfaktors II und/oder der weiteren Gerinnungsfaktoren, die in diese Bestimmung mit eingehen. Der Faktor X- Wert zeigte nur in drei Fällen einen Wert zwischen 90 und 100%, in 22 Fällen Werte unter 50% ($\bar{x}$ = 35%). Insgesamt zeigte sich in 91,6% der Fälle eine Abnahme des Gerinnungsfaktors X.

c) Patienten mit Herzinsuffizienz

Hier wurden die Werte für die Gerinnungsfaktoren nicht zur Beurteilung herangezogen, weil sie medikamentös beeinflußt waren. Die Werte waren, mit Ausnahme von zweien, alle unter 70%.
Eine gute Korrelation der Gerinnungsfaktoren II und X mit der Galaktose- Elimination zeigte sich bei Patienten mit akuter Hepatitis und Leberzirrhose (r= 0,55 - 0,65). Für die logarithmischen Werte von T 1/2 waren die Korrelationswerte ebenfalls gut (siehe Tabelle 1, 2 und 3).

Elektrophorese:

a) Patienten mit akuter Hepatitis

Der Normalwert von Albumin (50 - 60 g%) wurde in drei Fällen gering unterschritten, alle anderen Werte waren im Normbereich. Es zeigten sich also keine pathologischen Werte. Der Mittelwert von Gesamteiweiß lag bei 6,72 g%, von Gamma- Globulin bei 20,43 rel.%.

b) Patienten mit Leberzirrhose

Der Mittelwert für Gesamteiweiß lag bei 7,39 g%, Albumin bei 45,2 rel.% und Gamma- Globulin bei 34,8 rel.%.

c) Patienten mit Herzinsuffizienz

Der Mittelwert für Gesamteiweiß betrug 6 g%, für Albumin 55,7 rel.% und für Gamma- Globulin 18,8 rel.%.

Bei Patienten mit akuter Hepatitis und Herzinsuffizienz zeigte sich eine gute Korrelation der Werte der Galaktose- Elimination mit den Werten für Gesamteiweiß, Gamma- Globulin korrelierte weniger gut, Albumin dagegen nicht.
Das gleiche Korrelationsergebnis lag vor, wenn T 1/2 logarithmiert wurde.

Die Korrelation bei Leberzirrhosepatienten war für die Werte von Gamma- Globulin und Albumin durchschnittlich, für Gesamteiweiß schlecht (0,1 - 0,2).
Wurde T 1/2 logarithmiert, ergaben sich folgende Korrelationen: Gesamteiweiß schlecht, Gamma- Globulin gut und Albumin zeigte eine mäßige Korrelation. (Siehe Abb. 11 - 14).

Weitere klinische Untersuchungen:

Die Zellenzyme wurden bei jeder Untersuchungsreihe bestimmt, aber keine Korrelation errechnet. Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

a) Patienten mit akuter Hepatitis
Die Glutamat- Oxalacetat- Transaminase war in 11 von 13 Fällen pathologisch, die Glutamat- Pyruvat- Transaminase in 12 von 13 Fällen; die Gamma- GT ebenfalls in 12 von 13, die alkalische Phosphatase in 10 Fällen pathologisch.

b) Patienten mit Leberzirrhose
Die GOT war in einem Fall unter 12 mU/l, in 31 Fällen dagegen pathologisch.
Die GPT war nur in 19 Fällen pathologisch, in 13 Fällen unter 12 mU/l.
Die Gamma- GT zeigte eine Häufung im pathologischen Bereich mit 28 Fällen und nur 4 Normalwerten.
Die alkalische Phosphatase hatte in 18 Fällen einen pathologischen Wert, 14 Fälle waren unter oder bis 48 mU/l.

c) Patienten mit Herzinsuffizienz
Die GOT war in 5 von 11 Fällen über 12 mU/l, die GPT bei vier Patienten pathologisch.
Die alkalische Phosphatase hatte nur in einem Fall einen stark erhöhten Wert (siehe Abbildung 8, 9 und 10).

Tabelle 1

Korrelationskoeffizient zwischen der Galaktoseelimination und einigen anderen klinisch-chemischen Meßgrößen im linearen und halblogarithmischen Raster für Patienten mit akuter Hepatitis.

klin. chem. Meßgröße	lineares Raster	halblog. Raster
- Globulin	0,34	0,238
Gesamteiweiß	0,63	0,614
Albumin	0,11	0,043
Bilirubin	o,602	0,622
Faktor X	0.588	0,595
Quick	0,61	0,576

Tabelle 2

Korrelationskoeffizient r zwischen der Galaktoseelimination und einigen anderen klinisch-chemischen Meßgrößen im linearen und halblogarithmischen Raster bei Patienten mit Leberzirrhose.

klin. chem. Meßgröße	lineares Raster	halblog. Raster
- Globulin	0.41	0,461
Gesamteiweiß	0,16	o,139
Albumin	0,32	0,323
Bilirubin	0,25	0,195
Faktor X	0,39	0,467
Quick	0,64	0,624

Meßgröße	n/Einheit	Kontrollen		Leberzirrhose		akute Hepatitis		Herz-insuffizienz	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Faktor X	70-100 %	70,6	21,28	50,68	20,01	55,08	21,54	48,27	26,48
Quick	80-100 %	93,6	14,31	68,84	16,95	83,15	16,09	56,0	28,39
Gesamteiweiß	6-8 g %	7,1	0,26	7,38	1,2	6,72	0,5	6,02	0,83
Albumin	50-65rel.%	62,6	1,84	45,17	7,67	56,14	6,08	55,72	5,9
- Globulin	15-18rel.%	16,4	1,96	34,79	9,4	20,43	5,06	18,76	3,24
K_2	5,5-6,6%/min	6,09	0,54	2,61	0,93	4,12	1,19	3,75	1,22

Tabelle 3
Normalwerte (n), Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standartabweichung (s) der verschiedenen Patientengruppen für die Meßgrößen Faktor X, Quick, Gesamteiweiß, Albumin, Gamma-Globulin und Galaktoseeliminationskonstante K_2

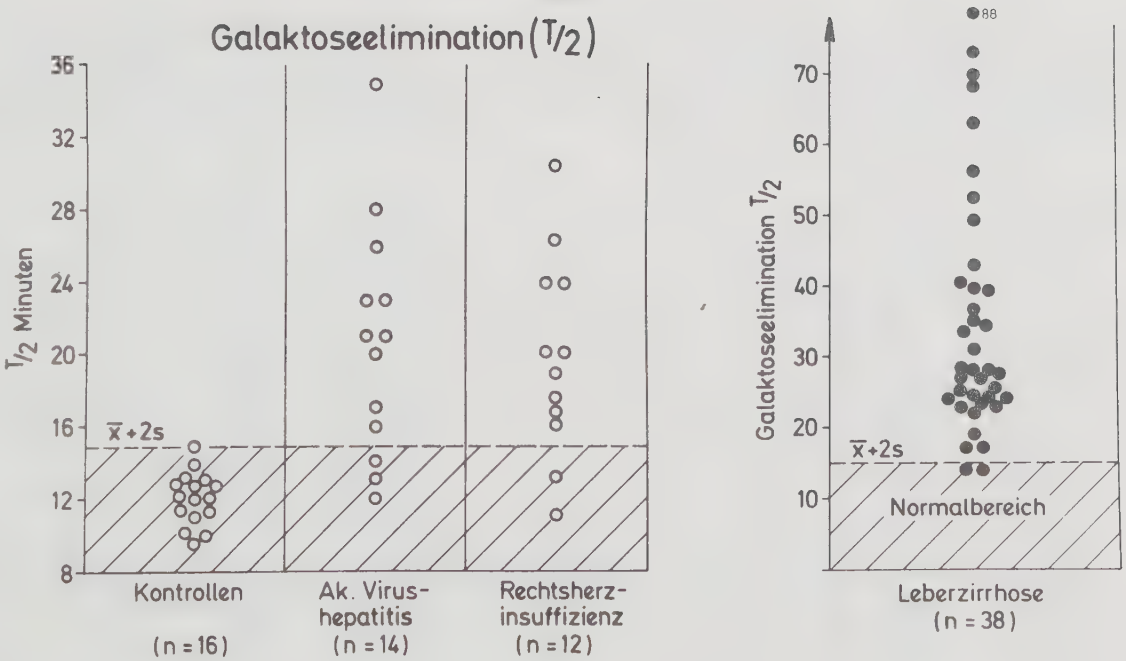

Abb. 1

Die Galaktose - Halbwertszeit der verschiedenen Patientengruppen

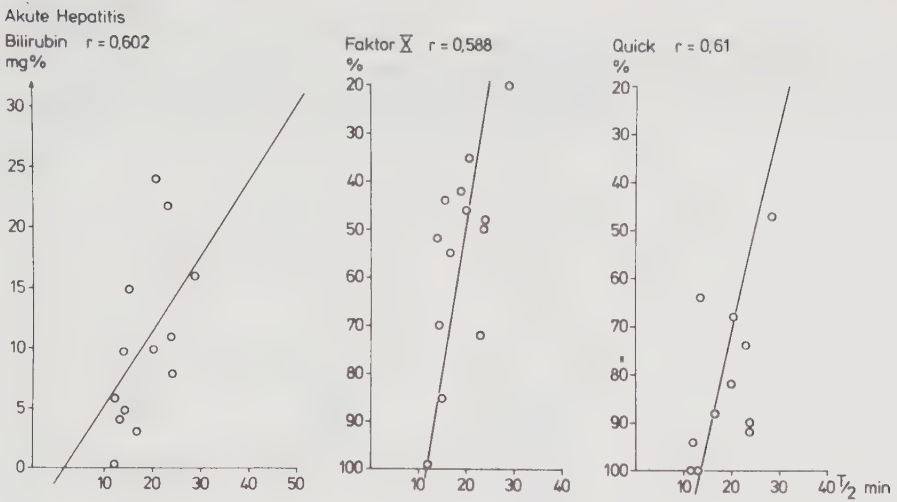

Abb. 2
Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizient r der Werte für Bilirubin, Faktor X und Faktor II im Verhältnis zur Galaktose - Halbwertszeit bei Patienten mit akuter Hepatitis

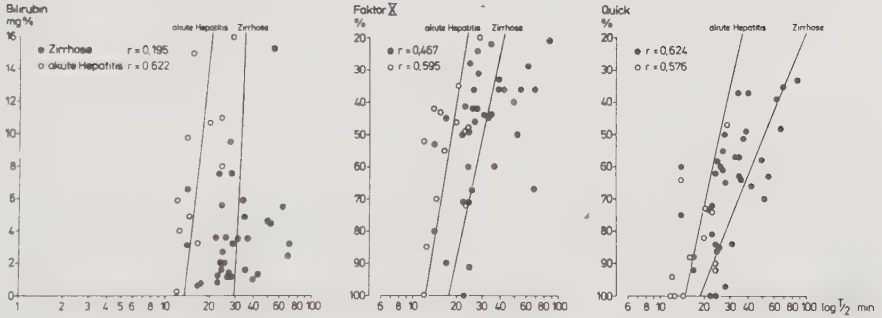

Abb. 3

Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten r der Werte für Bilirubin, Faktor X und Faktor II im Verhältnis zur Galaktose - Halbwertszeit in semilogarithmischer Darstellung bei Patienten mit akuter Hepatitis und Leberzirrhose

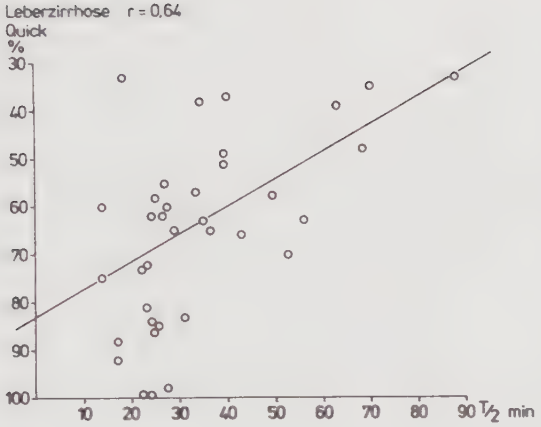

Abb. 4
Regressionsgerade des Quick - Wertes im Verhältnis zur Galaktose - Halbwertszeit bei Leberzirrhosepatienten. Korrelationskoeffizient r= 0,64

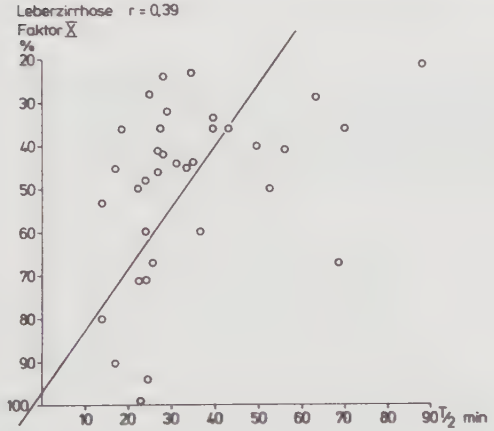

Abb. 5
Regressionsgerade des Gerinnungsfaktors X im Verhältnis zur Galaktose - Halbwertszeit bei Leberzirrhosepatienten. Korrelationskoeffizient r= 0,39

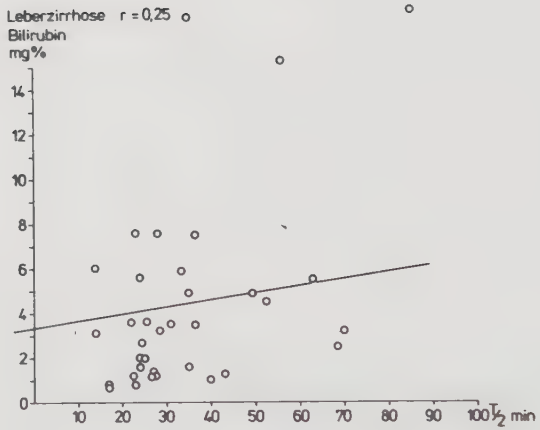

Abb. 6
Regressionsgerade der Bilirubinwerte im Verhältnis zur Galaktose - Halbwertszeit bei Leberzirrhose-patienten. Korrelationskoeffizient r = 0,25

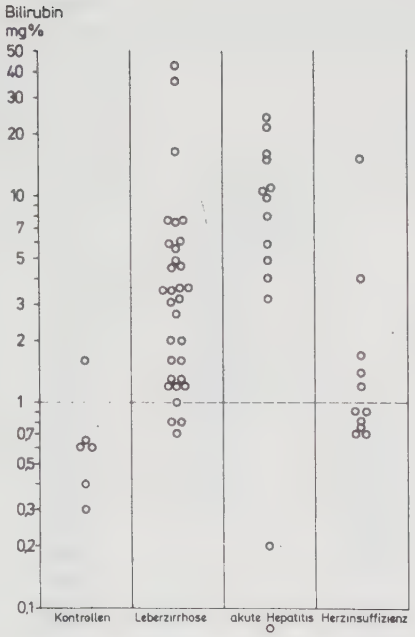

Abb. 7
Die Bilirubinwerte der verschiedenen Patientengruppen

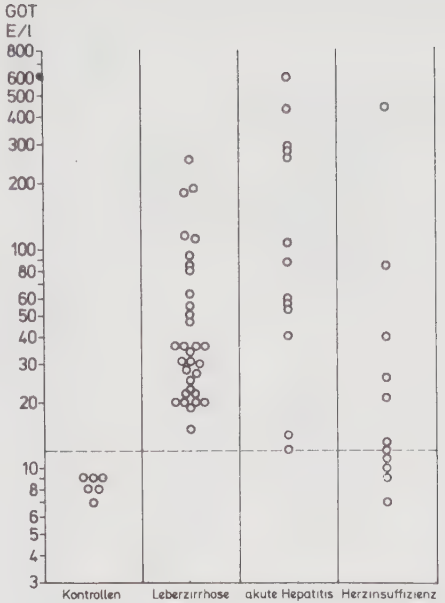

Abb. 8
Die Werte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase der verschiedenen Patientengruppen

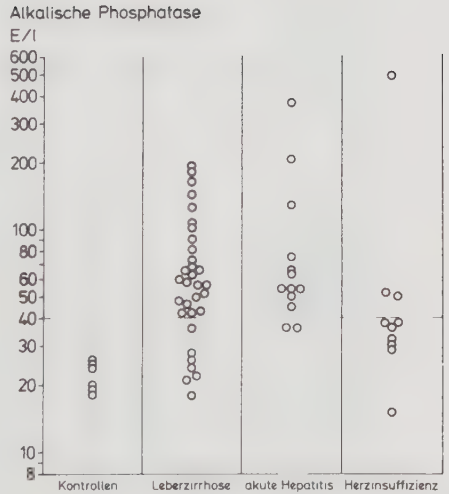

Abb. 9
Die Werte für die alkalische Phosphatase der verschiedenen Patientengruppen

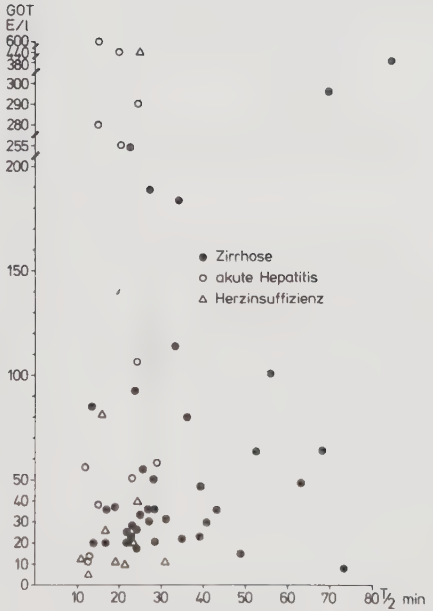

Abb. 10
Die Werte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Verhältnis zur Galaktose-Halbwertszeit bei Patienten mit akuter Hepatitis, Leberzirrhose und Herzinsuffizienz

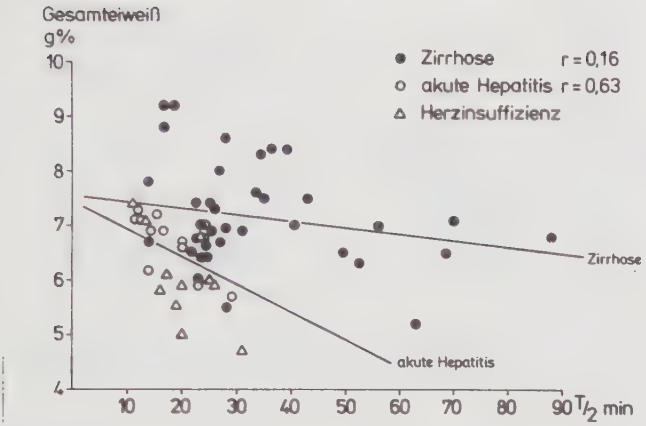

Abb. 11
Gesamteiweiß im Verhältnis zur Galaktose-Halbwertszeit mit Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten r der Patientengruppen Zirrhose, akute Hepatitis und Herzinsuffizienz

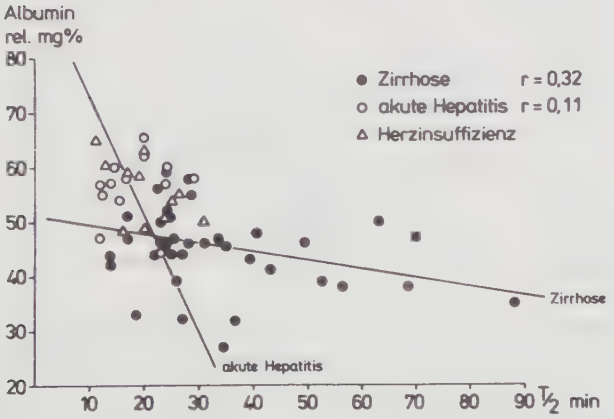

Abb. 12
Albumin im Verhältnis zur Galaktose-Halbwertszeit mit Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten r der Patientengruppen Zirrhose, akute Hepatitis und Herzinsuffizienz

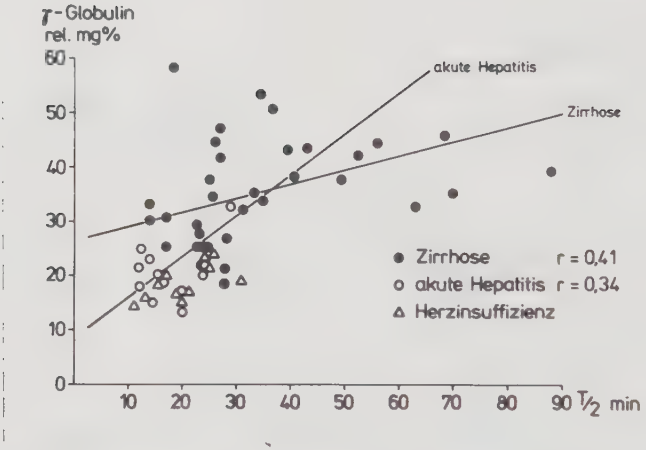

Abb. 13

Gamma-Globulin im Verhältnis zur Galaktose-Halbwertszeit mit Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten r bei Patienten mit Zirrhose, akuter Hepatitis und Herzinsuffizienz

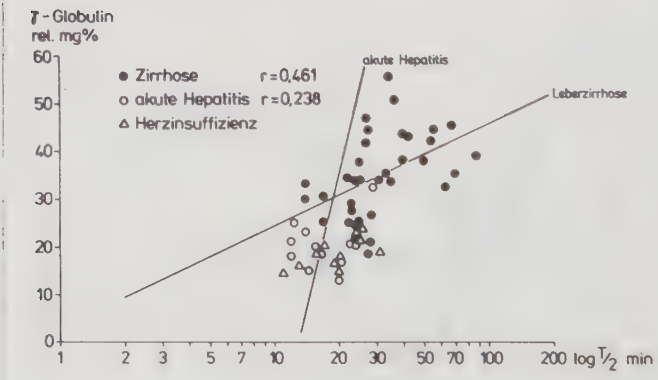

Abb. 14

Gamma-Globulin im Verhältnis zur Galaktose-Halbwertszeit im semilogarithmischen Raster bei Patienten mit Zirrhose, akuter Hepatitis und Herzinsuffizienz. Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten r

IV Diskussion

1) Zur Regulierung des Galaktosestoffwechsels.

Biochemische Grundlagen:
Oral zugeführte Galaktose wird vollständig und von allen Zuckerarten am schnellsten über den gesamten Dünndarm resorbiert. Ihre hauptsächliche Bedeutung liegt darin, daß sie neben der Glukose bei der Bildung von Di-, Oligo- und Polysacchariden, bei der Synthese von Glykolipiden und Glykoproteiden einen bedeutenden Baustein bildet. Rommel und Grimmel beschreiben ein Analogrechnerverfahren zur Ermittlung des Galaktoseumsatzes nach oraler Verabreichung, mit dem aus der Galaktose-Blutspiegelkurve die Kinetik des Galaktosestoffwechsels in Teilbereichen gesondert betrachtet werden konnte.

Der weitere Umsatz der D- Galaktose erfolgt in mehreren Schritten nahezu ausschließlich in der Leber, in der sie in Glukose umgewandelt wird und somit in den Glukose-Stoffwechsel mündet. Die vielschichtige Umwandlungsreaktion wird durch das Enzym ß- Galaktokinase und ATP mit der Bildung von Galaktose - 1 - Phosphat und anschließend UDP - 1 - Galaktose eingeleitet. Es folgt in einer durch UDP - Galaktose - 4 - Epimerase katalysierten Reaktion die Bildung von Glukose - 1 - Phosphat, das in den Glukosestoffwechsel eingeht. Der Blutgalaktosespiegel ist abhängig von der zugeführten Galaktosemenge und der Aktivität der Enzymsysteme des Galaktosestoffwechsels.
Das Schlüsselenzym des Galaktosemetabolismus, die UDP - Galaktose - 4 - Epimerase, wird durch Anstieg des $NADH_2$ / NAD Quotienten gehemmt, was zu einer entsprechenden reversiblen Herabsetzung der Galaktose- Elimination bei stärkerer Reduktion des NAD- Systems der Leber führt.

Eine Hemmung findet z.B. unter Alkoholeinfluß statt, (Lindskov 21) Salaspuro (28), neben der Verringerung des Gesamtumsatzes der Leber für Galaktose bei Parenchymverlust im Falle von alkoholinduzierten Lebererkrankungen.

Mit der Galaktose- Eliminationskapazität wird demnach nicht nur die funktionell aktive Zellmasse, sondern ebenso der Redoxzustand des Leberparenchyms erfaßt.

Nach Segal und Blair (29) wird auch der Galaktoseumsatz der Leukozyten in vitro durch Äthanol eingeschränkt

Die Enzyme des Galaktosestoffwechsels sind nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Organen nachweisbar. Nach Untersuchungen von Wick und Drury (36) am eviszerierten Tier hat der extrahepatische Umsatz annähernd die gleiche Kapazität wie der hepatische. Es ist jedoch fraglich, inwieweit unter physiologischen Bedingungen bei oraler Galaktosezufuhr extrahepatische Verwertung Bedeutung hat.

Die Konzentrationen von Galaktose im Blut in einem eingestellten Fließgleichgewicht sind nach Beyreiss (4) bei Neugeborenen deutlich niedriger, als bei ausschließlichem Umsatz in der Leber zu erwarten ist.

Beyreiss (4) sagt aus, daß die in seinem Versuch bestimmte Stoffwechselclearance mit dem Leberdurchblutungsvolumen x min^{-1} identisch ist.

Einfluß der Leberdurchblutung.

Auch durch portale Hypertension und Ausbildung von Umgehungskreisläufen (Ösophagusvarizen, v. azygos u. a.)

kann die Leber ihrer Aufgabe der Verstoffwechselung von Galaktose nicht mehr im üblichen Maße nachkommen. Chron. Rechtsherzinsuffizienz führt schließlich über die chronische Stauungsleber zur Zirrhose, wobei auch hier bei einer verminderten Leberdurchblutung der Stoffwechsel der Galaktose behindert ist.

Aussagewert der Galaktosebelastung.

Die schon seit langer Zeit (Bauer 1, Pollack 26) bekannten Ergebnisse der oralen Galaktosebelastung sind durch spätere Untersuchungen der intravenösen Galaktosebelastung vor allem durch skandinavische Autoren, wie Tygstrup und Tengström bestätigt worden.

Sie dient in erster Linie der Funktionsprüfung der Leber. Auch in dieser Untersuchung konnten die Aussagen o. a. Autoren bestätigt werden. Die Galaktosehalbwertszeit zeigte allerdings in den eigenen Untersuchungen einen deutlich höheren Wert. Es ist aber dabei zu beachten, daß im Interesse einer Standardisierung und damit einer Vereinfachung der Durchführung und einer geringen Belastung des Patienten, der Versuchsablauf von dem o.a. Autoren in einigen Punkten abweicht.

Ebenso wurden einige Forderungen dieser Autoren, wie z.B. die ausschließliche Berücksichtigung der Galaktoseblutwerte nur eines bestimmten Konzentrationsbereichs (Tygstrup und Winckler 32) hier nicht beachtet.

Die Vorteile einer intravenösen Galaktosebelastung haben sich hier wieder bestätigt, da keine Unverträglichkeit oder Komplikation eintrat und die Unsicherheits-

komponente der Resorption im Magen- und Darmtrakt ausgeschaltet wurde. Bernhard brachte eine Stellungnahme der Auswertung der oralen Galaktosebelastung als Leberfunktionsprüfung. Sie ist es nur dann, wenn die Resorption von Galaktose gewährleistet ist; allein die Messung eines geringen Galaktosespiegels im Kapillarblut nach oraler Zufuhr des Monosaccharids beweist noch nicht die intakte Elimination durch die Leber. Hinzu kommt, daß der Test nach intravenöser Galaktosegabe auch bei Magenoperierten und Patienten mit Resorptionsstörungen ohne eine Beeinflussung durch die Krankheit leicht durchzuführen ist.

Im Falle einer oralen Zufuhr von Galaktose hat sich gezeigt, daß diese weitaus leichter von medizinischem Hilfspersonal durchzuführen ist (Kesäniemi et. al. 18), jedoch bedeutet die oral applizierte Galaktose in höheren Dosen von 100g /400 ml eine Belastung für den Patienten (Hennecke u.a. 11). Auch Maaz und Hoffrichter (23) fanden, daß die Verabreichung von 100g Galaktose für den Patienten durch das Auftreten von Übelkeit und anderen gastrointestinalen Beschwerden nicht selten belastend ist.

Trotz dieser Nachteile bei oraler Galaktosegabe ist zu bedenken, daß die hier durchgeführte Art des intravenösen Tests auch Anlaß zur Kritik geben kann, da die Galaktose hier nicht alleine über die Pfortader der Leber zugeführt wird, in dieser Hinsicht also unphysiologisch ist. Nach Daten aus der Literatur scheint dieser i.v. Test gegenüber der oralen Belastung weniger empfindlich zu sein (Maaz, Hoffrichter 23).

2) Zur Methodik des Galaktose- Eliminationstests

Vorbereitung des Patienten

Der Test erfolgte im Anschluß an eine Nahrungskarenz von mindestens 12 Stunden. Die Infusion wurde in jedem Falle am liegenden Patienten am frühen Morgen durchgeführt. Es mußte sichergestellt sein, daß nicht schon vor der Infusion Galaktose im Blut vorhanden war, was durch die Entnahme eines Nüchternwertes vor Beginn der Infusion, im Zusammenhang mit anderen Blutwerten, wie Gerinnungsfaktoren, Enzyme u. a. geschah. Die Nüchternwerte lagen in keinem der untersuchten Fälle über der Nachweisgrenze von Galaktose im Blut.

Weitere Vorbereitungen, wie sie bei oraler Galaktosebelastung noch beachtet werden müssen, entfielen.

Die Infusionsdauer betrug durchschnittlich 6 Minuten. Die Infusionszeit sollte möglichst kurz sein, wenn keine konzentrierten Lösungen infundiert werden, da die Elimination der Galaktose in den ersten Minuten sehr schnell vor sich geht und nach Tygstrup (35) Blutgalaktosekonzentrationen unter 500 mg/l keinen linearen Verlauf der Galaktose- Eliminationskurve mehr garantieren.

Andere Autoren gaben über die Entnahmetechnik unterschiedliche Auskunft. In den meisten Fällen wurde, wie in den eigenen Untersuchungen Kapillar-bzw. arterielles Blut entnommen. Fingerbeere: Tengström (30), Böhmer (5), arteriell: Tygstrup (35), Kielhorn (19), Beyreiss (4).

Tygstrup und Winckler (32) verwendeten 1954 für Ihre Untersuchungen venöses Blut.

Lindskov (22) führte eine vergleichende Untersuchung über den Aussagewert der arteriellen und kapillären Blutentnahme zur Bestimmung der Galaktose- Elimination durch. Er kam zu dem Schluß, daß es für den klinischen Gebrauch vermutlich unwesentlich ist, ob arterielles oder Kapillarblut zur Bestimmung verwendet wird, aber für Untersuchungen mit wissenschaftlicher Fragestellung sollte arterielles Blut vorgezogen werden.

Im Hinblick auf Einzelheiten zur Frage möglicher Vor- und Nachteile einer peripheren- oder i.v. Blutentnahme sei auf die Arbeit von Lindskov (22) verwiesen.

Beachtet man die geringe Menge der Blutprobe, so kann sich hier leicht durch unkorrektes Entleeren der Pipette eine erhebliche Fehlerquelle ergeben. In diesem Fall wurde es weitgehend vermieden durch zweimaliges Spülen der Pipette mit der vorhandenen Perchlorsäure.

Ein zweiter Fehlerpunkt ist in der sich verändernden Armdurchblutung begründet, was Tygstrup (35) als Grund für eine Verschiebung der venösen Blutgalaktosekonzentration gegenüber der arteriellen Blutkurve sah.

Umständlich war die mehrmalige Blutentnahme, die aber dadurch vermieden werden kann, daß zwei Werte ausgewählt und nur diese bestimmt werden, ähnlich wie beim Bromsulfthaleintest.

Die Bestimmung der Galaktose im Blut bereitet heute keine Schwierigkeiten mehr und verlangt auch nur einen geringen Aufwand an Arbeitszeit und Reagenzien.

Es bietet sich hier die enzymatische Methode an, die auf dem Prinzip eines durch Galaktosedehydrogenase katalysierten Galaktoseabbaus beruht.

Sie ist für eine Routineuntersuchung ausgereift und hat sich in verschiedenen Untersuchungen (Rommel und Mitarbeiter) als zuverlässig erwiesen. Es wurde auch von Kruse-Jarres (20) et. al. ein Verfahren zur automatischen enzymatischen Galaktosebestimmung im Vollblut beschrieben.

Einige Autoren bestimmten auch die Galaktose- Eliminationskapazität der Leber in mg/l/min. Keiding (16), Tygstrup (35), Heri und Bircher (12). Die Galaktose-Eliminationskapazität wurde hier definiert als Eliminationsrate, welche zwischen 85 und 95% der geschätzten maximalen Eliminationsgeschwindigkeit liegt. Die Bestimmung ging so vor sich, daß während einer Dauerinfusion ein Fließgleichgewicht eingestellt wurde, wobei auch die Ausscheidung der Galaktose im Urin sowie das Körpergewicht und das Verteilungsvolumen mit berücksichtigt wurde. Außerdem mußte die Art der Verteilung der Galaktose im Körper berücksichtigt werden, die wohl sehr komplex ist und die von vielen unkontrollierbaren Umständen wie Unterschiede der Perfusion, der Zusammensetzung und Permeabilität verschiedener Organe abhängt.

Diese o. a. Erwägungen wurden jedoch aus Gründen der Testvereinfachung nicht berücksichtigt; sie erbrachten außerdem bei o. a. Autoren keine wesentliche Änderung der Testergebnisse.

3) Änderung der Galaktose- Elimination bei Leberkrankheiten.

In der Auswertung und im Vergleich der Gruppen fand sich eine Bestätigung dessen, was sich schon in Arbeiten anderer Autoren herausgestellt hatte.

Nach Tengström (30) war der mittlere T 1/2 - Wert bei 70 Patienten mit Leberzirrhose 29,5 min. Der Test zeigte pathologische Werte in 84% der Fälle. Dagegen war der T 1/2 - Wert bei Patienten mit infektiöser Hepatitis nur in 58% der Fälle abnorm. Zusammenfassend meinte Tengström, daß der Galaktose-Test zur Erkennung von verschiedenen Leberzellveränderungen geeignet ist und zwar bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten im frühen Stadium der Gelbsucht, und Patienten mit akuter infektiöser Hepatitis.

Nach Salaspuro (28) ist der T 1/2 - Wert, bestimmt nach der Methode von Tengström (30), bei Normalpersonen $12 \pm 2{,}6$ min bis zu einer Höchstgrenze von 17 min. Mit diesen Ergebnissen stimmt auch Järnerot (13) überein. Hennecke et. al. (11) kommt auch mit dem oralen Galaktosetoleranztest zu gleichen Ergebnissen. Auf die Erstellung eines eigenen Normalkollektivs wurde verzichtet, da eine ausgearbeitete Methode übernommen wurde, für die der Normalbereich bekannt war. Die Werte der wenigen Kontrollpersonen auch der in den Abbildungen nicht mitangeführten Personen ohne Lebererkrankungen lagen in dem vorgegebenen Normalbereich.

a) Galaktose- Elimination bei Patienten mit akuter Hepatitis.

In dieser Gruppe wurden fast alle Patienten im akuten Stadium untersucht. Die Galaktose- Eliminationskonstante K_2 war hier bedeutend kleiner ($\bar{x}$= 4,12%/min^{-1}) als der K_2 - Wert der lebergesunden Kontrollpatienten.

Das hier gefundene Verhältnis der Halbwertszeiten der Patienten mit akuter Hepatitis und Leberzirrhose wurde auch von anderen Untersuchern festgestellt (Hennecke et. al. 11, Tengström 30). Die Streuung der T 1/2 - Werte war jedoch so groß, daß keine sichere Aussage über den Leberzellschaden ausschließlich durch den Galaktose-Eliminationstest gesagt werden kann. Eine klare Aussage über eine vorhandene Leberfunktionseinschränkung konnte auf Grund der deutlich verzögerten Galaktose- Elimination in 10 von 13 Untersuchungen gestellt werden.

b) Die Galaktose- Elimination bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten.

In dieser Gruppe ist der Mittelwert der Eliminationskonstante wesentlich kleiner (K_2= 2,61% x min^{-1}) als bei den anderen Gruppen, doch konnte im Falle einer beginnenden Zirrhose keine sichere Aussage über das Vorliegen einer Funktionseinschränkung gemacht werden. Dies deckt sich mit der Feststellung von Rommel und Mitarbeitern, deren Untersuchung ebenso wie die vorliegende mit einer relativ geringen Dosierung der infundierten Galaktose durchgeführt wurde. Da das Krankengut Patienten mit verschiedenen Stadien einer veränderten Leberzellfunktion enthielt, konnte hier herausgestellt werden, daß nur starker Leberzellzerfall eine auffallend langsame Elimination zeigte und Pati-

enten mit annähernd totalem Ausfall der Leberfunktion (Koma und in kurzer Zeit eingetretener Exitus) die bei weitem stärkste Abnahme der Galaktose- Elimination hatten.

Das letztere wurde in Untersuchungen anderer Autoren nicht als ein solch eindeutiges Ergebnis beschrieben. Es ist wohl deshalb bemerkenswert, da hier durch eine sichere Diagnose des weit fortgeschrittenen Leberzerfallstadiums aufwendige Therapiemaßnahmen unterbleiben können.

Andere Autoren ermittelten für Zirrhosepatienten eine Halbwertszeit von 18 min (Böhmer, Rommel 5), während der hier gefundene Wert bei 34,6 min liegt. Der T 1/2-Wert liegt in dem eigenen Test also bedeutend höher, was auch für die anderen Gruppen zutrifft. Dies ist voraussichtlich auf eine längere Infusionsdauer und geringere Galaktosekonzentration in der Infusion zurückzuführen, da sich die Blut- Galaktosekurve im niedrig konzentrierten Bereich nach Tygstrup schlechter für eine Eliminationsbestimmung eignet. Tygstrup (32): "Nur ein bestimmter Teil der Kurve wurde zur Eliminationsanalyse verwendet. Es wurde gezeigt, daß dieser Teil geradlinig verläuft, was bedeutet, daß die Menge der eliminierten Galaktose unabhängig von der Konzentration ist".

c) Galaktose- Elimination bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Die Galaktosehalbwertszeit ist auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich eingeschränkt. Der Mittelwert der Eliminationskonstante war sogar etwas gerin-

ger (3,75% x min^{-1}) gegenüber dem K_2 - Wert der Patienten mit akuter Hepatitis (K_2= 4,12% x min^{-1}). Da nach den vorliegenden klinisch- chemischen Befunden und Anamnesen keine primäre Leberzellschädigung vorlag, konnte auch keine Galaktose- Eliminationseinschränkung zu einem verringerten K_2 - Wert führen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß durch den venösen Rückstau auf Grund der Rechtsherzinsuffizienz die Leberdurchblutung herabgesetzt ist und damit die angebotene Galaktose nicht verstoffwechselt werden konnte.

Diese Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß eine Rechtsherzinsuffizienz den Galaktose- Eliminationstest in Bezug auf die Erfassung eines Leberzellschadens negativ beeinflußt oder sogar unbrauchbar macht.

Abschließend ist zu bemerken, daß auch bei diesen Patienten der Test optimal toleriert wurde.

4 a) Die Galaktose- Elimination der Patienten mit akuter Hepatitis im Vergleich mit den Gerinnungsfaktoren.

Zur Sicherung der Diagnose wurden mehrere Vergleichsgrößen bestimmt, die üblicherweise bei Lebererkrankungen durchgeführt werden. Die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren II und X waren unterschiedlich stark vermindert. Der Wert für Faktor X lag in fast allen Fällen um die Hälfte niedriger ($\bar{x}$ = 55,1%) als der Quickwert, der in den meisten Fällen nicht pathologisch war ($\bar{x}$ = 83,2%). Eine Leberzellschädigung war auf Grund der verminderten Galaktose- Elimination zu vermuten, aber nicht in allen Fällen gesichert. Nur der Faktor X - Wert ließ die Diagnose einer Leberfunktionsstörung zu, sodaß im Zusammenhang mit der Galaktose- Eliminationskonstante jetzt im Vergleich zu anderen Lebererkrankungen die Differentialdiagnose akute Hepatitis möglich ist.

b) Die Galaktose- Elimination der Leberzirrhosepatienten im Vergleich mit den Gerinnungsfaktoren.

Nach Egbring (8) kommt es bei Leberzirrhosepatienten in erster Linie zu einer Aktivitätsverminderung der Faktoren VII, X und II in dieser Reihenfolge. Dies zeigten auch die hier gefundenen Werte. Einmal eine stärkere Verminderung der Faktoren als bei Patienten mit akuter Hepatitis für Faktor X, zum anderen hier eine pathologische Verminderung des Quickwertes im Gegensatz zur Hepatitis; beide Aktivitätsverminderungen entsprechen der gefundenen Eliminationsverzögerung. (Faktor X: $\bar{x}$ = 5o,68%, Faktor II: $\bar{x}$ = 68,84%).

Die Korrelation von Faktor X gegen die Halbwertszeit ist gut (r= 0,39) und in der logarithmischen Darstellung sogar besser (r= 0,47). Der Quickwert korreliert sogar sehr gut (r= 0,64). Siehe Abb. Nr. 3, 4, 5.

Eine ebenfalls sehr gute Korrelation in logarithmischer Darstellung zur Halbwertszeit zeigt der Quickwert (r= 0,61). Siehe Abb. Nr. 3, 4, 5.

Es ist daraus der Schluß zu ziehen, daß die Bestimmung der beiden Faktoren im Zusammenhang mit der Galaktose- Elimination eine sichere Diagnose der Leberzirrhose bietet, was aber auch durch andere Untersuchungen relativ leicht möglich ist (Biopsie u. a. klinisch- chemische Meßgrößen).

c) Die Galaktose- Elimination der Herzinsuffizienzpatienten im Vergleich mit den Gerinnungsfaktoren.

Die gemessenen Werte der Gerinnungsfaktoren dieser Gruppe waren nicht geeignet um zu einem Vergleich herangezogen werden zu können, da die Blutgerinnung durch Medikamente oft stark in den "pathologischen" Bereich verschoben worden war. Der Mittelwert von Faktor X lag bei 48,3%, der von Faktor II bei 56%.

Ein normaler Wert beider Faktoren lag nur in einem Fall vor, hier war jedoch der K_2 - Wert sehr niedrig ($2{,}24\% \times min^{-1}$). Klinisch zeigte die Patientin einen massiven Ascites und beidseitige Pleuraergüsse. Es ist zu vermuten, daß hier auf Grund des Blutrückstaus zur Leber keine Galaktose- Elimination stattfinden konnte. Grundsätzlich lagen bei allen Patienten die Faktor X - Werte niedriger als der Quickwert.

5 a) Die Galaktose- Elimination im Verhältnis zu anderen klinisch- chemischen Meßgrößen bei Patienten mit akuter Hepatitis.

In diesem Vergleich stehen hohe pathologische Werte anderer Meßgrößen einer nur gering pathologischen Halbwertszeit gegenüber.

Die Werte für Bilirubin, GOT, GPT, Gamma-GT und alkalische Phosphatase waren pathologisch. Gesamteiweiß und Gamma- Globulin korrelierten ebenfalls gut (r= 0,63 und r= 0,34). Nur Albumin war im Bereich der Norm (Korrelationskoeffizient r= 0,11). Siehe Abb. 12.

Die pathologischen Enzymwerte deuten zwar auf einen Leberzelluntergang hin, jedoch ist die Stoffwechselleistung verhältnismäßig gering beeinflußt, wie die Galaktose- Elimination zeigt. Die bei Leberzirrhose in einzelnen Fällen aufgetretene Normalisierung der Enzymwerte im Blut ist hier nicht zu beobachten, da sich die Leber im akuten Stadium des Zelluntergangs befindet.

Diese Ergebnisse der Vergleichsmeßgrößen wurden in Untersuchungen anderer Autoren kaum berücksichtigt.

Nur Tengström (31) und Mehnert et al. (24) machten eine Untersuchung des Galaktosetoleranztestes und einigen anderen medizinischen Meßgrößen zur Diagnostik der Leberzirrhose.

Sie bestimmten die Galaktosehalbwertszeit, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, GPT und führten eine Biopsie mit der Menghini - Nadel durch.

Das Ergebnis beider Untersuchungen zeigte, daß bei Patienten mit Hepatitis und biliärer Obstruktion keine systematische Änderung des Galaktose- T 1/2 - Wertes zu sehen war im Stadium der Gelbsucht. Die GPT- Werte tendierten mit der Zeit zu einer Abnahme bei Hepatitispatienten, während sie in der biliären Obstruktion praktisch unverändert hoch blieben.

Die alkalische Phosphatase veränderte sich nicht bei der Hepatitisgruppe während des Krankheitsverlaufes, aber tendierte zur Abnahme in der Gruppe der Patienten mit obstruktiver Gelbsucht.

Mit Hilfe der Trennungskurve für die einzelnen Tests und für die lineare Verbindung der Tests stellt sich heraus, daß die beste Unterscheidung zwischen Leberzirrhose und anderen Lebererkrankungen durch die Halbwertszeit der Galaktose- Elimination erreicht wurde. Die Bilirubinwerte waren in zweiter Linie die besten Trennungsgrößen. Nur die Werte der alkalischen Phosphatase waren vergleichsweise unbrauchbar.

Auch Zieve & Hill (37), die die Galaktoseretention im Blut 60 min nach der Galaktoseinfusion bestimmten, fanden heraus, daß bei Zirrhosepatienten und Gesunden der Test der zweitbeste unter neun verschiedenen war. Der Galaktose- Retentionstest erwies sich jedoch als ein weniger empfindlicher Leberfunktionstest, als die hier angewandte oder Tygstrups Methode für den Galaktose- Eliminationstest.

b) Die Galaktose- Elimination im Verhältnis zu anderen klinisch- chemischen Meßgrößen bei Patienten mit Leberzirrhose.

Unter den Enzymwerten zeigten die GOT, die Gamma- GT und die alkalische Phosphatase hohe pathologische Werte in Übereinstimmung mit der Galaktose- Elimination.

Eine durchschnittliche Korrelation ergab sich bei den Werten für Albumin (r= 0,32) und Gamma- Globulin (r= 0,41), nicht dagegen aber für Gesamteiweiß (r= 0,16). Bilirubin war in den meisten Fällen pathologisch und korrelierte durchschnittlich mit der Halbwertszeit (r= 0,25).

Übereinstimmend mit anderen Autoren, wie schon in Absatz 5a ausgeführt, ist mit Hilfe dieser Werte und der Galaktose- Elimination eine deutliche Differentialdiagnose zwischen Leberzirrhose und Patienten mit akuter Hepatitis möglich.

c) Die Galaktose- Elimination im Verhältnis zu anderen klinisch- chemischen Meßgrößen bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Die Transaminasenwerte waren stark gestreut, ähnlich den Werten für Bilirubin. Die GOT- Werte und Bilirubin lagen zur Hälfte im Normbereich, die anderen waren pathologisch. Die alkalische Phosphatase war zu 70% normal (unter 40 E/l). Die Werte für Gesamteiweiß lagen im Mittel bei 6,018 g%, Gamma- Globulin war leicht erhöht, die Albuminwerte dagegen wieder im Bereich der Norm.

Alle o. a. Werte, mit Ausnahme der für Gamma- Globulin, lassen in dieser Untersuchung keinen Vergleich mit der Galaktose- Elimination zu. Sie können aber unter Umständen eine Leberfunktionsstörung ausschliessen, wobei der Galaktose- Eliminationstest pathologisch ist.

Zusammenfassung

Es war zum einen die Aufgabe dieser Arbeit, herauszustellen, ob die Galaktose- Elimination bei Patienten mit Lebererkrankungen im Vergleich zu anderen gebräuchlichen klinisch- chemischen Meßwerten für die Leberdiagnostik zusätzliche Aussagen machen kann, zum anderen, ob die Galaktose- Elimination insbesondere bei akuter Leberinsuffizienz als prognostischer Index besser geeignet ist, als z. B. Gerinnungsfaktoren.

Schließlich sollte dargestellt werden, inwieweit bei einer Störung der Leberdurchblutung, z. B. durch eine Rechtsherzinsuffizienz die Galaktose- Elimination beeinflußt wird.

Hierzu wurden 51 Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen, 11 Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz und 20 Kontrollpatienten untersucht.

Die Anzahl der leberkranken Patienten wurde in 3 Gruppen aufgeteilt; 34 Fälle mit einer Leberzirrhose, 12 Fälle mit einer akuten Hepatitis und 5 Fälle mit chronisch- aggressiver Hepatitis.

Neben der Galaktose- Elimination wurden die klinisch-chemischen Werte der Faktoren X und II, für Gesamteiweiß, Albumin und Gamma- Globulin sowie die Transaminasen GOT, GPT, alkalische Phosphatase und Bilirubin bestimmt.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:
Die Galaktose- Elimination war bei Patienten mit chronischer Hepatitis und Leberzirrhose besonders stark

verringert. Ein auffallend großes Absinken der Galaktose- Elimination wurde bei Ausfall der Leberfunktion gemessen.

Eine gute Korrelation zeigten hier die Bilirubinwerte und die Gerinnungsfaktoren II und X. Ebenfalls noch gut korrelierten bei Leberzirrhosepatienten die Werte für Albumin und Gamma- Globulin.

Bei Patienten mit akuter Hepatitis zeigte sich der schwächste Abfall der Galaktose- Elimination. Hier waren die Elektrophorese- Werte normal, nur die Transaminasen waren stark pathologisch mit gerade noch im Normbereich liegenden Werten für die beiden gemessenen Gerinnungsfaktoren.

Die Galaktose- Elimination bei Patienten mit Herzinsuffizienz war stärker verringert, als bei Patienten mit akuter Hepatitis bei völlig normalen Leberwerten. Die Gerinnungsfaktoren konnten jedoch hierbei nicht berücksichtigt werden.

Abschließend läßt sich folgern, daß die Galaktose- Elimination, wie schon bei anderen Autoren herausgestellt, zur Diagnostik von Lebererkrankungen geeignet ist. Sie gibt im Vergleich mit anderen klinisch- chemischen Meßwerten wie den Gerinnungsfaktoren, den Werten für Eiweiß, Elektrophorese und Bilirubin zusätzliche Informationen zur Erfassung der Funktionseinschränkung der Leber.

Die Vermutung, daß eine Störung der Leberdurchblutung die Galaktose- Elimination beeinflußt, hat sich bei der Untersuchung der Patienten mit Herzinsuffizienz

bestätigt. Die Stärke des Galaktose- Eliminationsausfalls war größer, als bei geringen Leberfunktionsstörungen wie z. B. akute Hepatitis, erreichte jedoch nicht den Wert für Patienten mit starken Leberzellschäden.

Literaturverzeichnis:

(1) Bauer, R. — Über die Assimilation von Galaktose und Milchzucker beim Gesunden und Kranken. Wien.Med. Wschr. 1906, 56, 22

(2) Bergmeyer, H.-U. — Methoden der enzymatischen Analyse Verlag Chemie 1970

(3) Bernhard, W. — Orale Galaktosebelastung als Resorptionsprüfung?. Med. Klinik 67/72/2

(4) Beyreiss, K. — Quantitative Untersuchungen über den Umsatz von Galaktose Neugeborener, Säuglinge und Erwachsener bei intravenöser Galaktoseinfusion. Acta biol. med. germ. Band 27, S. 125-140 1971

(5) Böhmer, R. u. Rommel, K. — Validität des intravenösen Galaktosetoleranztests für die Diagnostik der Leberzirrhose. Acta Hepato-Gastroenterol. 19 (1972) S. 344 - 356

(6) Documenta Geigy — Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage November 1968

(7) Dost, F.H. — Grundlagen der Pharmakokinetik Thieme 1968 Stuttgart

(8) Egbring — Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Bestimmung der gerinnungsfördernden Faktoren bei akuten und chronischen Leberer-krankungen.
Dissertation Hamburg 1965

(9) Egger und Bircher, J. — Differentialdiagnostik von Hepatopathien. Pathophysiolog. Grundlagendiagnostik 6:617-619 1973

(10) Fischer, W. Weinland, H. — Stoffwechsel der Galaktose und ihrer Derivate.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1965

(11) Hennecke, A., König, K.J. u. Südhof, H. — Oraler Galaktosetoleranztest bei Leberkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 109 - 117
Georg Thieme-Verlag Stuttgart

(12) Heri, M. und Bircher, J. — Die Galaktose- Eliminationskapazität, ein zuverlässiger Test zur quantitativen Erfassung der Leberfunktion.
Schweiz. med. Wschr. 101, 735 - 736 (1971)

(13) Järnerot, G. — Intravenös galaktosebelastning vid levercirrhos
Nordisk Medicin 10.XII 1970
bd. 84 nr. 5op. 1586 - 1588

(14) Jendrassik, L. u. Grof, P. — Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubin. Biochem. Zschr. 297 (1938) 81

(15) Karlson — Kurzes Lehrbuch der Biochemie S. 227 - 250, 7. Auflage 1970 Georg Thieme-Verlag Stuttgart

(16) Keiding, S. — Galactose Elimination Capacity in the Rat Scand. J. clin. Lab. Invest. 31 nr. 3 May 1973

(17) Keiding, S., Andreasen, P.B., Fauerholdt, L. — Effect of Phenobarbital Induction on Galactose Elimination Capacity in the Rat. Biochemical Pharmacology 22 pp. 2293 - 2297. Pergamon Press, 1973

(18) Kesäniemi, Y.A., Kurppa, K.O. und Salaspuro, M.P. — Comparison of intravenous and peroral Galactose Elimination Tests with and without Ethanol in different clinical Conditions. Scand.J. of Gastroenterol. 8/1973/599

(19) Kielhorn, A. und Gladtke, E. — Die Stoffwechselkinetik der Galaktose beim Kind. Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 462 - 468

(20) Kruse - Jarres, J.D., Klingmüller, V.
Automatische enzymatische Galaktosebestimmung im Vollblut.
Z.klin.chem. u. klin. Biochem.
7. Jg., S. 390, Juli 1969

(21) Lindskov, J. u. Bach-Mortensen
The diagnosic Value of the Inhibitory Effect of Ethanol of Galactose Elimination in Liver Disease.
Acta med. scand. Vol. 194
pp 491 - 496:1973

(22) Lindskov, J.
Differences in Concentration of Galactose in arterial Capillary, and venous Blood following a single intravenous Injection
Scand. J. clin. lab. Invest 26
221 - 226 (1970)

(23) Maaz, E. und Hoffrichter, E.
Über den Wert der verschiedenen Modifikationen des oralen Galaktosetoleranztestes als Leberfunktionsprobe.
Zeitschr. f. die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete
VEB G. Thieme Leipzig 1972,
27, Heft 13

(24) Mehnert, H., Haslbeck,M., Förster, H.
Über den Wert der Galaktosebelastungsprobe bei enzymatischer Bestimmung der Galaktose im Blut.
Dtsch. Med. Wschr. Jg. 93 Nr. 40, 1899 - 1905, Okt. 1968

(25) Myren, J. & Kierulf, P. — The intravenous Galactose Test as Indicator of the Extent of Fibrosis in Patients with Cirrhosis of the Liver. Scand. J. Gastroent. 4, 453 - 456 1969

(26) Pollack — Die kombinierte Wassergalaktosebelastung als neue Leberfunktionsprobe. Z. klin. Med. 117 (1931) 476

(27) Rothschild, M. et. al. — Albumin Synthesis in Cirrhotik Subjects with Ascites Studied with Carbonate-^{14}C J. clin. Invest 48: 344 (1969)

(28) Salaspuro, M.P. — Application of the Galactose Tolerance Test for the early Diagnosis of Fatty Liver in human Alcoholics. Scand. J. clin. Lab. Invest 20, 274 - 280 (1967)

(29) Segal, S. and Blair, A. — Some Observations on the Metabolism of D- Galactose in normal Man. J. clin. Invest 40, 2016, (1961)

(30) Tengström, B. — An Intravenous Galactose Tolerance Test and its use in hepatobiliary diseases. Acta med. scand. 183 pp 31 - 46 / 1968

(31) Tengström, B. — The Discriminatory Ability of a Galactose Tolerance Test and some other Tests in the Diagnosis of Cirrhosis of the Liver, Hepatitis and biliary Obstruction. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23 (1969) 159 - 168

(32) Tygstrup, N. u. Winckler — Kinetics of Galactose Elimination Acta physiol. Scand. 1954, 32/354

(33) Tygstrup, N. u. Winckler, K. — Galactose blood Clearance as a Measure of hepatic Blood flow Clin. Sci 1958 17, 1-9

(34) Tygstrup, N. — The urinary Excreation of Galactose and its Significance in clinical intravenous Galactose Tolerance Tests Acta physiol. scand. 1961 51 263 - 274

(35) Tygstrup, N. — Determination of the Hepatic Galactose Elimination Capacity after a Single intravenous injection in Man. Acta physiol. scand. 58/1963 162 - 172

(36) Wick, A.N. und Drury, DR. — Action of Insulin on Volume of Distribution of Galactose in the Body. Am J. Physiol. 173, 229 (1953)

(37) Zieve, L. und Still, E. An Evaluation of Factors influencing the discriminative Effectiveness of a Group of Liver Function Tests. Relative Effectiviness of hepatic Tests in Cirrhosis. Gastroenterology 28, 785, 1955

Lebenslauf

Als erster Sohn des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. Paul Ewald und seiner Ehefrau Johanna, geb. Brummer wurde ich am 17.8.46 in Marburg/Lahn geboren. Meine Jugend verbrachte ich in Gladenbach, wo ich vom 1.4.53 bis 1.4.57 die Volksschule und bis April 1964 die Mittelschule der Freiherr vom Stein Schule besuchte. Nach Abschluß der Mittleren Reife wechselte ich auf den neusprachlichen Zweig des Gymnasiums Landschulheim Steinmühle in Cappel über, wo ich am 23.6.67 die Reifeprüfung bestand.

Im WS 67/68 begann ich das Studium der Naturwissenschaften an der Philipps- Universität in Marburg und im SS 1970 das Studium der Zahnmedizin. Die zahnärztliche Prüfung legte ich am 26. Juni 1975 vor dem Prüfungsausschuß in Marburg ab und erhielt am 22. Juli 1975 die Bestallung als Zahnarzt. In den Jahren 1974/75 widmete ich mich der vorliegenden Arbeit an der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg. Am 12.7.75 heiratete ich und zog im September nach Garmisch - Partenkirchen. Von Dezember 1975 an leistete ich eine 15 monatige Wehrdienstzeit als Sanitätsoffizier bei der Luftwaffe in Memmingen ab und begann im März 1977 meine Assistententätigkeit bei einem Zahnarzt in Mittenwald.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer.

Amon, Aurich, Bernhardt, Bock, Bode, Castenholz, Dehnicke, Dimroth, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Kling, Koecke, Koransky, Kühnel, Lauer, Niemeyer, Nöth, Nultsch, Oehmig, Petry, Pfütz, Richter, Rohen, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmidt, Schmitz - Moormann, Schneider, Schnell, Seidel, Stuke, Walcher.

Ich bin Herrn Professor Dr. med. Ch. Bode für die Anregung zur Bearbeitung des Themas und für seine geduldige Unterstützung und Beratung zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. med. R. Egbring danke ich für seine Anleitung auf dem Gebiet der gerinnungsfördernden Faktoren, sowie Herrn Professor Dr. med. Lorenz - Meyer für seine Hilfe zur statistischen Auswertung.